

④ 日本国特許庁(JP)

⑤ 特許出願公開

⑥ 公開特許公報(A) 平3-58936

⑦ Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 31/785  
9/68  
47/34

識別記号

ADN

序内整理番号

7431-4C  
7824-4C  
D 7824-4C※

⑧ 公開 平成3年(1991)3月14日

審査請求 未請求 請求項の数 16 (全13頁)

⑨ 発明の名称 活性成分のための糖剤デリバリーシステム

⑩ 発 願 平2-139621

⑪ 出 願 平2(1990)7月19日

優先権主張 ⑫ 1989年7月20日⑬ 米国(US)⑭ 383,373

⑯ 発 明 者 ロバート・ケイ・ヤング アメリカ合衆国ニュージャージー州(07869) ランドルフ、ロッキータムロード12  
⑰ 発 明 者 シュリー・シー・シャーマン アメリカ合衆国オハイオ州(45242) シンシナティ、インディアンハイヴドライブ5400  
⑱ 発 明 者 シヤン・シヤン・シエ アメリカ合衆国ニュージャージー州(07869) ランドルフ、センターグロブロード44 エスー14  
⑲ 出 願 人 ワーナー・ランパー アメリカ合衆国ニュージャージー州(07950) モーリス・ブレインズ、ティバーロード201  
⑳ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名  
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 活性成分のための糖剤デリバリーシステム

2. 特許請求の範囲

1) (a) レシチン、炭素約4個またはそれより少ない炭素のポリオキシアルキレン、融点100℃またはそれより小さいグリセリド、分子量3,700またはそれより小さいポリアルキレングリコール、合成および天然のワックスおよびこれらの混合物よりなる群から選択される物質少なくとも一つで予備コーティングされたイオン交換樹脂；および

(b) 最終デリバリーシステムの重量を基にして、ゼラチン約0.1〜約1重量%および、グリセリンおよびその低級アルキル(C<sub>1-7</sub>)、ニステル誘導体よりなる群から選択される疎水性物質を含有するバインダー系、前記

料；および水約1〜約30重量%を含有する

懸濁マトリックス、を含有し、イオン交換樹脂はコレステロールおよび有機基としてイミダゾリウム基を有する除イオン交換樹脂よりなる群から選択される、イオン交換樹脂のための塩可能な糖剤のデリバリーシステム。

2) 有効成分の予備コーティングのために使用する物質が糖剤デリバリーシステムの約1〜約10重量%の量で存在する請求項1記載のデリバリーシステム。

3) コーティングの有効成分に対する比が約1:3〜約1:8重量部である請求項1記載のデリバリーシステム。

4) 有効成分の予備コーティングのために使用する物質が、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、ポリオキシブチレン、これらの共重合体およびこれらの混合物よりなる群

から選択される請求項1記載のデリバリーシステム。

- 5) ポリアルキレングリコールがポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブレングリコールおよびこれらの混合物よりなる群から選択される請求項1記載のデリバリーシステム。
- 6) バインダー系がゼラチン約0.1〜約5.0重量%および潤滑剤物質約0.1〜約25重量%を含む請求項1記載のデリバリーシステム。
- 7) 潤滑剤がグリセリン、トリアセタン、トリブチリンおよびこれらの混合物よりなる群から選択される請求項1記載のデリバリーシステム。
- 8) 非イオン性親水コロイドガムが更に配合される請求項1記載のデリバリーシステム。
- 9) ガムが、グアガム、ローカストビーンガムおよびこれらの混合物よりなる群から選択さ

また、有効成分を放出しないものとし：

- (b) (i)ゼラチン並びにグリセリンおよびその低級アルカル(C<sub>2-4</sub>)エステル誘導体よりなる群から選択される潤滑剤；甘味料；および水約1〜約30重量%の組成を形成させる微嚙を含むする顆粒マトリックス調製を有しない；そして
- (c) (a)および(b)の混合物を混合し；そして
- (d) 得られたデリバリーシステムを成型すること

を包含し、ここでイオン交換樹脂はコレステロールおよび官能基としてイミダゾリウム基を有する非イオン交換樹脂よりなる群から選択されるものである、イオン交換樹脂のための親和デリバリーシステムを調製する方法。

- 13) 予備コーティングイオン交換樹脂が選択的有効成分を含有する請求項1記載のデリバリー

れる請求項1記載のデリバリーシステム。

- 10) ベクチン、甘味料、フレーバー、着色料、湿潤剤、充填剤、乳化剤、増粘剤およびこれらの混合物よりなる群から選択される物質を更に含有する請求項1記載のデリバリーシステム。

- 11) 請求項1記載のデリバリーシステムの治療有効性を授与することを包含する高コレステロール血症および脂質異常の治療方法。

- 12) (a) レシチン、炭素約4個またはそれより少ない炭素のポリオキシアルキレン、融点100℃またはそれより小さいグリセリド、分子量3,700またはそれより小さいポリアルキレングリコール、含有および炭素のワックスおよびこれらの混合物よりなる群から選択される物質少なくとも1つでイオン交換樹脂を予備コーティングし、その際コーティングは有効成分の機能を妨害せず、

システム。

- 14) 予備コーティングイオン交換樹脂が最良製品の約15〜約30%を構成する請求項1記載のデリバリーシステム。

- 15) (a) イオン交換樹脂が、レシチン、炭素約4個またはそれより少ない炭素のポリオキシアルキレン、分子量3,700またはそれより小さいポリアルキレングリコール、およびこれらの混合物よりなる群から選択される物質少なくとも1つでコーティングされたイオン交換樹脂；および、

- (b) ゼラチン、並びに、グリセリンおよびその低級アルカル(C<sub>2-4</sub>)エステル誘導体よりなる群から選択される潤滑剤物質を含有するバインダー系；甘味料；および水約1〜約30重量%を含有する結核マトリックス

を含有し、イオン交換樹脂はコレステロールおよび官能基としてイミダゾリウム基を有す

る陰イオン交換樹脂よりなる部から選択されるものである糖系デリバリーシステムの治療効果を授与することを包含する高コレステロール血症および関連疾患を治療する方法。

- (B) 予選コーティングを高温で行ない、単純混合、凍結コーティング、凍結乾燥または流動乾燥粒化の方法の1つを使用する請求項15記載の方法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は繊維および薬品のような有効成分のための新しい糖系デリバリーシステム (confectionery delivery system) に関する。糖系デリバリーシステムは溶解可能なマトリックスおよび有効物質を含有し、その組合せは好ましくはともに溶解を含まず、スクロースを含まず、従って低カロリーのものである。食物繊維および/または薬品のような有効物質をデリバリーシステムに配合し効果的にマスクすることがで

る。有する場合に特に顕著となる。コレステルアミンおよび塩化カルシウムのような薬品は不快な味を呈するものとして知られている。これまでにこれらの薬品の味をマスクする製品が開示されているが、製品そのものがその不快な味を有するという欠点があることがしばしばであった。

従って、繊維または薬品を含有する従来の製品を患者が使用する場合によく起こることは、指示された用量または服用回数に従わない点であり、このため治療効果が阻害されている。

嗜好性のある薬品処方を開示する2つの特許は、薬性セルロースにコレステルアミンを組合せるためにフアセルペーション法を使用している。米国特許第3,974,272号は、水懸媒体およびコレステルアミンを含有する嗜好性のある処方方を開示している。高コレステロール血症を治療する方法が特許請求されている。セルロ

ース繊維および/または薬品の不快な味および口中感が効果的にマスクされ、有効成分の實質的な水和はデリバリーシステムが口腔を通過するまで遅延される。与えられる製品は實質的により嗜好性の高いものであり、包衣層や錠剤、組織質のテクスチャーが本質的に消失している。デリバリーシステムおよびそれから調製した製品は良好な味を有しているため、患者が治療遵守を遵守するのを容易にする。

指示される繊維の1日当たり用量は、僅めて大量である場合が多く、1日に数回、繊維または繊維組成物を患者に投与することが必要である。その利点は消費量の公衆によく知られているが、食物繊維を空り製品の不愉快な繊維質の口中感およびテクスチャーのため、患者が指示された用量を守るのに消極的になってしまう。

指示された食物繊維の患者による遵守は、薬品が不快な味、後味またはザラザラした口中感

ース/ガムロイドを含有する咀嚼可能な製品が開示されている。

米国特許第1,446,352号は、高コレステロール血症および胆管質の排泄に有用な増進剤のある組成物に関する。この発明は「セルロース脱水コロイド標準体とコレステルアミンのフアセルペート」を含有する破壊組成物を提供している。「フアセルペート」という用語は、反力の電荷を有する2つの親水性物質のフアゲレーションを指す。代表的な親水コロイドはメチルおよびエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースである。水不溶性分散剤、例えば、変換カルボキシメチル澱粉は任意の成分である。組成物の調製に際しては、乾燥配合および80℃油浴中ノックアウトスクリーンの通過により、親水コロイド1重量部をコレステルアミン4〜10重量部と合

作させる。次に得られる粉体を塊状と混合し、コアセルバートを形成し、これを圧口絞り出す。

食物繊維に関しては、繊維質の口中感をマシクするために多くの試みが行なわれている。種々のベイズド製品、グラノタイプ製品、シリアルおよびスタックフード製品において、糖類系に繊維を配合することが試みられている。これらの製品は一般的にカロリー値が高く、比較的食品繊維は少ない。従来技術の問題点は、脂肪、多価アルコール、脂肪砂澱または発酵のような従来の物質を添加することにより繊維の不快感、味およびテクスチャーを減していた点であった。その目的は有害経路は遠退されるが、これらの物質はカロリー値を増大させ、有害度を蓄積する。大量の繊維、例えば、約5%を超える量では、不快な繊維質の口中感を伴った典型的な乾燥食品になってしまう。

低下させる経路が包含される。タアガムを除き、可溶性食物繊維の殆どは粘度が制御でない限り、完全または均一に水和しない。しかしながら最適な粒子は取り扱い加工工程が困難であり、食物繊維を10-15%より多く含有する製品は嗜好性に沿わない湿性質のテクスチャーを有している。

繊維およびイオン交換樹脂のような特定の製品の機能および有効性は有効成分の表面積により決定することはよく知られている。微細な粒子は、重量に対しより大きい表面積を有し、固ち、より大きい有効成分浸透性を有するため、粗い粒子よりもより効果的に所望の治療作用を示す。例えばイオン交換樹脂、例えばコレステロールアミンの場合は、より大きい表面積により胆汁酸の吸収が促進され、イオン交換が増大し、その他の表面現象も促進される。微細の場合は、表面積が増大されることにより、液体、固体、

相互作用および関連現象の速度を特に原因した繊維製品は水中でスラリー化するものを包含する。従来の繊維製品を作成する試みに関しては、繊維を水に加えてスラリーとして乾燥する際に、繊維が凝集し、結実質の口当たりの悪い塊を形成していた。これらの繊維の凝集体は水難した親水コロイド、例えばサイリウムよりなるものであった。凝集を最低限にするためには大量の試料剤が必要であった。これらの試料剤または分散剤は一般的に、砂塵、デキストロース等の脱水化合物または脂肪物質であり、高カロリーであった。

従来、繊維は薬液材料として可食物質に配合している。これには幾つかの欠点がある。微細粉末化された繊維は水溶性の際に「フィッシュアイ」形成、例えば、中心部が乾燥し表面が湿潤している繊維体を形成する傾向が少なく、更に、繊維の精製過程にしばしば繊維の粒を

崩壊物質の吸収および結合が促進される。その結果、治療上望ましい、吸収による促進増加および効果が起こるのである。

粗い支持体粒子は、微細な粒子と同様に有効であるのに充分な有効表面積を有さないが、より密な粒子もまた、取り扱い、加工処理および調整における特徴の問題点を有している。より密な粒子は、より粗い粒子より大きい総表面積を有しているため、悪意的に速度の範囲または効果感を与える傾向を有し、特定の組織の場合にはペースト状の口当たりを与える。これらの感覚特性は望ましくない。さらに、デリバリーシステムマトリックス、例えば微細な粒子に治療用薬の微細粒子を増加する場合、微細粒子は最終製品の相溶性性を減退する傾向を有する。

本発明は食品および繊維のような有効成分のための暗黙可能なデリバリーシステムに関する。

ポリバリーニシステムは、下記成分：

(a) レシチン、炭素約4個またはそれより少ない鎖長のポリオキシアルキレン、融点100℃以下のグリセリド、分子量3,700またはそれより小さいポリアルキレングリコール、合成および天然のワックスおよびこれらの混合物よりなる群から選択される物質少なくとも1つで予備コーティングされたイオン交換樹脂；および

(b) ゼラチン、および、グリセリンおよびその低級アルキル(C<sub>1-4</sub>)エステル誘導体よりなる群から選択される置換剤物質を含有するバインダー系；質材料；および水約1〜約30重量%を含有する置剤マトリックス

を含有する。

本発明の成功のためには、管腔および望ましくない口中感またはテクスチャーの顕著的なマスキングを行うことが重要である。従って有効

有効成分は一般的に使用する薬品または繊維の性質に死じた指痕用量で最終投与形態中に存在する。一般的に、有効成分および予備コーティングは相対半形態の約15〜約30重量%とする。

予備コーティング物質

これらの物質は有効成分に容易に付着し、少なくとも部分的、好ましくは完全なコーティングを形成することが可能でなければならない。そのようにすることにより、コーティングが障壁となつて有効成分に特有の苦味および/または望ましくないテクスチャー特性をマスクするのに役立つ。障壁はまた、安定性の観点から、有効成分の保護も行う。しかしながらコーティングは有効成分の適切な放出を可能にするものであり、有効成分の有効性の機能を妨げてはならない。コーティングの有効成分に対する比は約1:11〜約99:1重量部の範囲である。

成分は脂質マトリックスへ配合する前に処理を行う。前述した物質の1つ以上を用いて有効成分を予備コーティングすることが必要である。「予備コーティング」という用語は脂質マトリックスへの配合の前に有効物質に付着させたり、その上に膜を形成したり、または何らかの方法でこれをコーティングするのに用いてよい種々の製法の方法を指す。有用なコーティング方法は、単純な混合、攪拌混合、凍結乾燥、流動床凍結乾燥、浸漬、噴霧コーティング、凍結乾燥および押し出し、並びに前述分野で知られているカプセル化方法を包含する。

採用する特定のコーティング方法は、選択される有効成分の性質に大きく依存している。例えば、有効成分が食物繊維である場合、単純混合または噴霧コーティングが望ましい。有効成分がコレステロールアミンのような薬品である場合は、単純混合または流動床凍結乾燥が望ましい。

前述したコーティング物質のうち、レシチンは多くの利便性を有するため好ましい。例えば、レシチンの乳化特性は有効成分の界面を潤滑させるのに寄与し、糖剤マトリックスへの配合を容易にすると同時に、酸または塩液中で加水分解される際に有効成分の酸性性に寄与する。レシチンの精製等級が好ましく、例えば純物質含有量が約95%以上であるのが好ましい。レシチンは、糖体または固体ではなく、室温で投入可能な固分であることが必要である。「Condensed Chemical Dictionary」第9版、Van Nostrand Reinhold、1977では、レシチンはリン酸のコリンエステルへ結合した脂肪族のグリセリドの混合物として記載されている。レシチンは典型的にはホスホグリセリドまたはホスファチドとして分類される。本発明のコーティングにおいては、レシチンは好ましくは最低約95重量%のホスファチドを含有する。この純度水準

は一般的に、市販レシケンにおいては、「95%アセトン不溶性」と記載されている。「95%アセトン不溶性」という表現は、アセトン中にレシケンが溶解させる際に、ホスファチド部分の95%が不溶性のまま残ることを示している。脂、水分および可溶性ホスファチドのような残りの不純物は、溶解され抽出される物質の5%に相当する。

有効成分のためのコーティング物質として有用なポリオキシアルキレンは、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、ポリオキシブチレン、これらの共重合体ならびに混合物を含む。

有効成分のためのコーティング物質として有用なグリセリドは口中で軟化するよう、100℃またはそれより小さい融点または融点範囲を有しなければならない。ここで使用する「グリセリド」という用語はグリセロールのヒドロキ

ックス、ペトロラタムおよびカーボワックスである。これらのワックスの混合物も有用である。

予備コーティング物質は総ポリバリーンスチムの約1〜約10重量%、好ましくは約2〜約8重量%の量で使用してよい。

有効成分

「有効成分」という用語は、予備コーティングまたは非コーティング状態で経口ポリバリーマトリックスに配合される繊維または薬品を指す。

「可食」という用語は体内で消化されるかまたは機能を発揮するような全ての物質を含む。脂肪、糖、吸収されない物質および吸収される物質が含まれ、非消化性および消化性の物質も包含される。

「繊維」粒子という用語は、約70より大きい振動数/センチメートルのものを指す。「粗

シ」は約1より大きい振動数と置き換わっているようなグリセロールと脂肪酸のエステルである。一般的に知られるグリセリドを指す。グリセリドは有効成分上に薬品コーティングが望まれる場合に有用である。

有効成分のためのコーティングとして有用なポリアルキレングリコールには、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコールおよびこれらの混合物が特に包含される。上記したように、ポリアルキレングリコールの分子量は約3,700以下でなければならない。

有効成分のためのコーティングとして有用な合成および天然のワックスは、動物性ワックス、植物性ワックス、石脂ワックス等を包含する。ワックスの特定の例は、蜜燭、ラノリン、ペイペリーワックス、カンデリラワックス、カルナウバワックス、パラフィンワックス、獣脂燭ワ

「粗」粒子とは、約70より小さい振動数/センチメートルのものを指す。

「食物繊維」という用語は、人間において消化性および非代謝性の食品成分を指すものであると理解されたい。しかしながら食物繊維は食品原料中に天然に存在する場合は脂肪、蛋白質および炭水化物を含む少量の消化性部分を含んでいるということとはよく知られている。

食物繊維は2つの大きな種類、即ち、不溶性食物繊維および水溶性食物繊維に分類できる。本発明の目的のためには、「不溶性食物繊維」とは化学的および酵素的処理により蛋白質、脂肪および炭水化物を除去した後に残存する可食物質の水不溶性部分を指す。例えば、アヌマ、セルロース、ヘミセルロース、リグニン等が特に有用である。「可溶性食物繊維」とは、化学的および酵素的処理により蛋白質、脂肪および炭水化物を除去した後に残存する可食物質の水

降血圧効を示す。例えば、ベータン、グアム、ローカストビーングム、アラビアゴム、カラヤゴム、およびガラクトマンナンおよびガラクトマンナン類に由来する他のもの；ならびにオオバコ種子ゴム、カラギーナン、コンニャクマンナンを含む。これらの可溶性繊維は哺乳類において、コレステロールの吸収を抑制し、胆汁酸の再吸収を抑制することが知られている。この観点にはき重の有用繊維が関わっていると考えられている。第1に、腸胃した繊維の全体的な効果がコレステロールおよび胆汁酸を封鎖し、これにより吸収を防止する。第2に、繊維がコレステロールおよび胆汁酸を吸収し、物理的に体外に排泄する。最後に、繊維は胆汁の通過速度を増大させ、これによりコレステロールおよび胆汁酸の吸収が起る時間を減少させる。食物繊維は繊維状物質に共通して備わっている体積増大作用を示す。

有用な食物繊維物質は、セルロース多糖類、ベータン、ゴム、低糖多糖類、セルロース、ヘミセルロース、リグニン、糖質およびこれらの混合物を含む。食物繊維は、ポリバリーシステム中、約1〜約75重量%、好ましくは約10〜約30重量%、最も好ましくは約12〜約25重量%の量で存在する。

有効成分を分類するために用いる場合、「薬品」という用語は、医薬、ビタミン、鉱物質補剤および、疾患または病気の予防、診断、治療または緩和に用いることを意図したその他の化学的または生物学的物質、または、生体の構造または機能に影響するような物質を指す。これらの混合物も包含される。

本発明の組成物で使用するよい薬品の適当な種類は、大きく変化してよく、一時的にいずれかの特定の薬品の組合せである。代表的な薬品および典型的な例は、下記のものを包含する。

- (a) 鎮痛剤、例えば、デキストロメトトルファン、具化水素デキストロメトトルファン、ノスカピン、タニン酸カルベタペンタン、および胆酸コルアムジノール；
- (b) 抗ヒスタミン剤、例えば、マレイン酸クロロフェニルアミン、酒石酸フェニルグアミン、マレイン酸ピリタミオン、コハク酸デヒドロキサミン、およびタニン酸フェニルトリキサミン；
- (c) 降血圧剤、例えば、塩酸フェニレフリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、シェードエフエドリン、塩酸エフエドリン；
- (d) 種々のアルカロイド類、例えば、リネン酸コグイン、塩酸コグインおよびホルヒネ；
- (e) 鉱物質補剤、例えば、塩化カルシウムおよび硫酸カルシウム、酸化マグネシウムおよび他のアルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩；
- (f) 緩下剤、ビタミンおよび制酸剤；

- (g) イオン交換樹脂、例えば、カレキスルアミン、カレキスルアミンおよび官能基としてイミダズリウム基を有する他のイオン交換樹脂；
- (h) 抗コレステロール薬および抗脂質剤、例えば、ジエチルエタノール；
- (i) 胆汁酸阻害剤、例えば、N-アセチルプロカイナムド；
- (j) 解熱剤、例えば、アセトアミノフェン、アスピリンおよびイブプロフェン；
- (k) 食欲増進剤、例えば、塩酸フェニルプロパノールアミンまたはカフェイン；および
- (l) 嗜睡剤、例えば、グアフィネン。

その他の有用な有効薬品には、抗失能物質、運動器強壮剤、脳強壮剤、末梢血管拡張剤、抗感染剤、西熱神経、抗酸剤、興奮剤、胃腸強壮剤、抗下痢剤、抗アンジオテンシン、血管拡張剤、抗高血圧剤、血管収縮剤および痛風薬、抗生剤、精神安定剤、抗精神病剤、抗痙攣剤、

抗鬱薬剤および抗血栓剤、低血糖、発汗剤、制吐剤、抗悪心剤、抗感寒剤、神経痛肉痛、高—および低血圧剤、中状腺および抗中状腺製剤、利尿剤、抗血鬱剤、子宮弛緩剤、栄養添加剤、抗肥満剤、降化剤、赤血球造血剤、抗痛風剤、或歩行剤、粘着分解剤、抗尿酸血料等が包含される。

これらの薬品および塩系の混合物も使用してよい。

好ましい薬品はコレステルアミンおよび塩化カリウムである。コレステルアミンは塩化ナトリウムに対する緩和性および胆汁酸のような酸化物質への特に強力な緩和性を有する塩基性陰イオン交換樹脂の塩化物である。外観は白色粉末であり、水に不溶であり、アミン様の悪臭とざらざらした口当たりを有する。コレステルアミンは腸内で胆汁酸を吸収し、これと結合して、不溶性の複合体を形成し、これを体外に排

出すると考えられている。コレステロールはコレステロールの酸化により形成される胆汁酸の主な前駆体である。コレステロールの血中濃度はコレステルアミンの投与により低下することができ、これにより、胆汁酸の低下およびコレステロール酸化促進がもたらされる。

本発明で使用するコレステルアミンは可食陰イオン交換樹脂として知られる化合物の種類の代表的なものである。この種類の化合物は本発明において有用である。本発明で有用な陰イオン交換樹脂は、血中のコレステロール濃度の低下を誘導する抗コレステロール血液性を有するような陰イオン交換樹脂を包含する。好ましい陰イオン交換樹脂は、コレステルアミン、コレステロールおよび官能基としてイミダゾリウム基を有する陰イオン交換樹脂を包含する。好ましいイミダゾリウム型樹脂は、米国特許第4,557,930号に記載されており、その内容は本

号のため不明読者に読み込まれる。

コレステルアミンの推奨成人用量は、1日当たり約5〜約50グラム、好ましくは約12〜約32グラム/日である。投与は一時的に約2〜10グラム、好ましくは約3〜4グラムの投与量で、1日約3または4回行う。

塩化カリウムは一時的に冷水に溶解する粉塵または結晶として販売されている。成人用量は一般的に約1.02〜約2.56g(40〜100 mEq)/日であり、1日当たり約1または2回約50 mEqの量で投与される。

本品はゲリバリシシステム中、約0.1〜約35重量％、好ましくは約5〜約50重量％、最も好ましくは約10〜約30重量％の量で存在する。

#### 懸濁マトリックス

ゲリバリシシステムのテクスチャー、物理的特性および形態は所定の範囲内で成分の比を変化させることにより大きく変化するが、ゲリ

バリシシステムはチューイーなコンシステンシーおよびテクスチャーを有していることが好ましい。概ねまたは概らかきには期望に応じて調節してよいが、この「チューイーさ」は好ましくは得られかクリミーな性質である。

このチューイーなゲリバリシシステムは、従来のグルおよびメーグーとはテクスチャーおよび物理的形態において極めて異なっている点において新しいものである。これは主に独特の成分の割合および水分含有量のバランスによるものであり、水分量は約1〜約30重量％の範囲に維持しなければならぬ。この範囲を外れるとゲリバリシシステムは機能しなくなる。水分含有量が少なすぎると、硬く割れ易い製品となり、嗜好性も悪く、胃腸成分のオスキングも効果的に行われぬ。水分の上限値においては、成分の割合が得難くなり、テクスチャーはチューイーさを失う。最終製品の典型的な性状を維持



するためにはデリバリーシステムの製造内に水を物理的に排除しなければならない。

バインダー系はゼラチンおよび塩類副物質を含有し、これは水と混合せる場合には、デリバリーシステムに添加を付与する。甘味料はデリバリーシステムの量を増大させるとともに甘味を付与する。

甘味料は一般的に広範囲の性質から選択され、組成物の約6〜約70重量%、好ましくは約30〜約50重量%、そして最も好ましくは約40〜約45重量%の量で存在する。甘味料の限定しない例は、キシロース、リボース、グルコース、マンノース、ガラクトース、フルクトース、デキストロース、マルトース、部分加水分解澱粉、タクトース、水溶性粉加水分解物およびこれらの混合物を包含する。これらの甘味料の外に、ソルビトール、マンニトール、キシリトール等のような多価アルコール並びに他の人口甘味

料も配合してよい。これらの有用な人工甘味料には、アミノ酸系甘味料、ジペプチド甘味料、サッカリンおよびその塩、エーススルフェーミ塩、サイトラマト、ステビオサイド、ジヒドロカルボン化合物、タリン、グリチルリチンおよびこれらの混合物が包含される。

バインダー系は、最終デリバリーシステム約0.1〜約5重量%、好ましくは約0.5〜約3.0重量%の量のゼラチンを含有する。本発明の発明には重要ではないが、250ブルーム等級のゼラチンが好ましい。「ゼラチン」という用語は、加水分解作用によりコラーゲンより誘導した高分子量の水溶性蛋白質の不均質な混合物を指す。ゼラチン構造は、グリセリンおよびその低級アルコールエステル誘導体を配合することにより、変性される。グリセリンは水相食感を付与し、水分バランスの維持に寄与する。グリセリンは最終デリバリーシステムの約0.1〜約25重量%

好ましくは約2〜約4重量%の量で配合する。ゼラチンおよびグリセリンまたはグリセリン誘導体との組合せにより、最終製品にチューイーおよび硬味が付与される。この組合せは本発明において重要である。グリセリンまたはその誘導体を伴わないゼラチンは、製品としての充実な構造的一体性を有する組成物および最終製品をもたらすが、有効成分のワスキングのための適切な中選を得るために必要な滑らかさやチューイーなテクスチャーを欠いている。グリセリンまたはその誘導体を使用しない場合には、製品は堅固すぎて咀嚼できず、消費者の嗜好に合わず、好まれない。熱可逆性ゼラチンを使用して弾性を得るしたり、加工処理の容易さを得るものが望ましい。

最終形態におけるデリバリーシステムはゲルに特有な特徴を域つたおよびスガー糖糊に似た特徴の域つたを有している半固体の中間水分率

に分類できる。本発明のデリバリーシステムは、テクスチャー、硬さおよび咀嚼性において従来のゲルとは極めて異なっている。

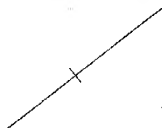
場合により本発明のデリバリーシステムに添加してよいフレーバーは糖類分野でよく知られているものである。例えば、合成フレーバー油および/または植物油、果、花、果実等より誘導した油、およびこれらの混合物が有用である。

代表的なフレーバー油は、スペアミント油、ペパーミント油、シナモン油、およびウィンターグリーン油（メチルサリシレート）を包含する。また、人工、天然および合成の果実フレーバー、例えば柑橙類油、例えばレモン、オレンジ、グレープ、ライムおよびグレープフルーツおよび果実エッセンス、例えばりんご、ストのベリー、チェリー、パイナップル等が有用である。

使用するフレーバー剤の量は、通常は、フレ

バーの種類、ペースの固執および所望のアレルギー適度のような要素に応じて行ましき問題である。一般的に、最終製品の約0.01~約5.0重量%の量が有用であり、約0.02~約1.5重量%の量が好ましく、約0.03~約1.2重量%の量が好ましい。

好ましい減短形態においては、本発明のデリバリーシステムは実質的に脂肪を含有せず、スクロースも含有しない。この種の処方、食料制限上の理由から脂肪および砂糖の摂取を調整することが必要とされている人向けである。典型的な好ましい実用態様を以下に示す。



事には有効である。

管腔成分がコレステロールアミン樹脂である場合は、デリバリーシステムの水含有量に関して平衡状態を維持しなければならない。補剤マトリックスおよび平潤コーティングコレステロールアミンの平衡相対湿度(ERH)は、樹脂とマトリックスの間に水分の蒸発が殆ど起こらないためには、ほぼ同じでなければならない。また、マトリックスは外界への水分の浸透を防止できるものでなければならない。マトリックスから水分が失われると、その塗料のチューイーな特性が失われ、脆くなってしまう。樹脂から担体への水の移行により、樹脂の構造が崩壊し、これにより、塩析の採取に必要な樹脂の塗膜構造が破壊される。

本発明のデリバリーシステムは、コレステロールアミン樹脂内の水分の結晶を維持するために、過剰に加えることなく、例えば水の露点より

部 分	重量%	好ましい範囲 重量%
レシチン	4.00	2.0~8.0
コレステロールアミン樹脂	20.00	10.0~30.0
フラクトース	43.34	40.0~45.0
ソルビトール	12.60	8.0~45.0
ゼラチン	1.00	0.5~3.0
グリセリン*	5.00	2.0~9.0
親水コロイド**	0.10	
ベタチン	1.50	0~10
クエン酸	0.50	0.3~1.50
フレーバー/着色料	0.05	0.03~1.2
水	12.00	8.0~15.0

\* 無水99.5%

\*\* 0.04%ゲラムおよび0.04%ロカストビーンゲラムを示す。

この要約態様はコレステロールアミンのザラザラした感じをマスキングするために特に好ましいことが観測されており、患者に製品の治療有効性を供給する際に、従来のコレステロールアミン系と同

様の湿度で調製する。

場合によって配合される物質

本発明の可食マトリックスは、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよびタルクのような充填剤および鉱物質補助剤；乳化剤；二酸化チタンのような着色剤；部分水疎バームに溶けおよびココナツ油のような脂肪および油；炭化コーンスターチおよびタピオカゲキストリンのような澱粉類；ならびに糖部分糖でよく知られているその他の従来の慣習添加物を包含する従来の添加物を更に含有してもよい。

コーティングの1つの実施態様において、デリバリーシステムのコーティングにチョコレート成分等が効果的に使用されている。例えば、デリバリーシステムはキャンディーバー型に成型し、チョコレートまたはキャラメルで被覆することができる。

親水コロイド物質は場合によって配合される

成分であるが、テラスチャー増粘剤として本発明において有用である。親水コロイド (hydrocolloid) は、水和形態または溶液形態でポリバリーンステムに混合する。親水コロイドが食物繊維である場合は、好ましくは粉末形態で添加する。例えば溶液中で水和する際に親水コロイドは殆ど瞬間的に滑り易くなる。この滑り易い性質が粒子に潤滑性を付与し有効成分のマスクングに寄与する。このようにして親水コロイドはポリバリーンステムマトリックスの物理的性質を変化させる。親水コロイドは、有効成分の微細粒子を互いに結合させる膜網を有し、高濃度では、口中での潤滑性を増大させる。潤滑性は主に水和した親水コロイド表面の滑り易い性質に由来するものである。この性質は、粒子が平滑で飲み込みやすく、不快なテラスチャーを有さないような消費者の口中知覚が得られる点において有用である。

スおよび酸性セルロース、ペクチン、糖蜜、錠状糖粉、非セルロース多糖類、菓類多糖類およびこれらの混合物を包含する。

親水コロイド物質は、場合により、約0.1〜約0.1重量%、好ましくは約0.02〜約0.06重量%の量で存在する。

#### 調製方法

一般的に、ポリバリーンステムは有効成分を予備コーティングし、これを連続混合操作により最終マトリックスに添加することにより調製できる。予備コーティングは上記したコーティング方法の何れかを用いて行うことができる。糖剤マトリックスの調製に関しては、ゼラチンおよびグリセリンを先ず、他の低量の親水コロイド物質とともに加えになるまで水中で混合する。次に甘味料を添加し、その混合物を蒸餾し、次に予備コーティング有効成分を同様に投入する。この時点で、フレーバー、着色料、ペクチ

ンしかしながら親水コロイド物質は、有効成分の機能を妨害するものであってはならない。例えば、コレステラルアミンのような陽イオン交換樹脂を有効成分として使用する場合には、グアガムまたはローカストビーンガムのような非イオン系の親水コロイド物質を使用しなければならない。これは従来のコレステラルアミン糖漿、例えば陽イオン物質を添加していた米国特許第3,874,272号とは対照的である。本発明のポリバリーンステムにおける有効成分としてコレステラルアミンを使用する場合は、陽イオン親水コロイド物質は、これが樹脂と結合する傾向を抑制し、糖汁との相容性を低下させることから、有用ではない。しかしながらその他の親水コロイド物質はその他の有効成分とともに消費される。特に有用な親水コロイド物質は、天然および合成ゴム、例えばローカストビーンガム、グアガム、カラギーナン、特に、セルロー

ンおよび他の架橋の成分とともに更にグリセリンを添加してもよい。次に最終混合物を所望の形状の模造型に成型し、包装して製剤に換する。

典型的な好ましい実施態様、例えば、ここで記載する糖剤混合物でスクロースを含むコレステラルアミン樹脂の例においては、コレステラルアミンを先ず、単純混合法を用いて、250ブルーム等級のレシチンで別途コーティングする。例えば、模造糖級のレシチンをコレステラルアミンとともに露置気相中で中程度の混合速度に合わせたMebark混合器に入れる。レシチンは流動し、懸汁の樹脂粒子をコーティングできるように、蜜で液体でなければならない。レシチンの充分なコーティングは約20〜30分で得られる。

調の容器内で、グアガムおよびローカストビーンガムの水溶液を蒸餾することにより糖剤マトリックスの調製を開始する。次にゼラチン／

グリセリン水溶液をグアガム／ローカストビーシグム溶液に添加し、均質になるまで混合する。次にアラクトースおよびソルビトールをこの溶液に溶解し、予めコーティングされた有熱成分をこの溶液で添加する。付加的なグリセリン、フレーバー、バクタン、着色料およびその他の従来の増進剤をこの溶液で添加してよく、均質になるまで混合を継続する。次に混合物をHot1ダインスクリュー押し出し機を用いて押し出し、直径2.0mmの棒状の形態に成型する。次に製品を包装段階に供する。

以下の実施例は本発明の更に好ましい例を示すものであり、本発明の有効な範囲を制限する意図はない。明細書および特許請求の範囲を通して、全てのパーセントは、特許の記載が無い限り、最終デリバリーシステムの重量に基づくものである。

#### 実施例 1

し出し、感覚特性および臨床効果を試験した。結果によれば、デリバリーシステム処方毎の各々は薬品の徐放効果的にマスキングしており、錠状の無い平滑なテクスチャーを有したことが判った。臨床試験ではin vitroおよびin vivoの両方において、効果的な放出および利用性が示された。

#### 実施例 2

有効成分として糖下期所量の食物繊維を含むデリバリーシステムDおよびGを調製した。処方Aは、オオムギフスマをコレステロールアミンと交換したほかは実施例1のA〜Cの処方とそれぞれ同一であった。

#### 実施例 3

有効成分としてジェムフィアロジルおよび塩化カリウムを使用して、下記の処方によってデリバリーシステムを調製した。

以下の処方を用いて上記の方法でデリバリーシステムを調製した。

成 分	デリバリーシステムE-重量%				
	A	B	C	D	E
コレステロールアミン	20	25	30	35	40
レンチン	2.5	2.5	3.0	3.0	3.6
フラクトース	40	46	38	35	30
ソルビトール	7	5	—	—	—
マンニトール	5	2	—	—	—
グアガム	0.04	0.04	0.07	0.1	0.1
ローカストビーシグム	0.04	0.04	0.07	0.1	0.1
水	16	16	18	16	16
ゼラチン	2.5	2.5	3.0	3	3
グリセリン	5.22	5.22	6.16	6.1	6.0
フレーバー	1.7	1.7	1.7	1.7	1.2
	100	100	100	100	100

これらの処方はいずれも配合剤スクロース配合剤のデリバリーシステムを示す。得られた混合物を錠々の形状、例えば錠状および厚切り状に押

成 分	デリバリーシステムE-重量%	
	H	I
ジェムフィアロジル	1.5(300mg)	—
塩化カリウム	—	6.4(1.28g)
レンチン	2.5	3.0
フラクトース	58.8	51.6
ソルビトール	7	—
マンニトール	5	—
水	16	18
ゼラチン	2.5	3
グリセリン	5	6.3
フレーバー	1.7	1.7
	100	100

\* 20グラムの錠字小片に基づく。

#### 実施例 4

本実施例のデリバリーシステムは、アラクトース以外の甘味料の使用を示すものである。

部 分	ゲリバリ-システム <sup>®</sup> -直量%	
	L	K
コレステラルアミン	20.0	30
レシチン	2.5	3.0
リガシン	52.00	—
ポリデキストロース	—	37.5
サッカリンナトリウム	—	0.5
グアガム	0.04	0.07
ローカストビーンガム	0.04	0.07
水	16.0	18.0
ゼラチン	2.5	3.0
グリセリン	5.22	6.16
アレーパー	1.7	1.7
	100	100

\* 20グラムの粉末小片に添づく。

実施例 Y

本実施例はゲリバリ-システム中の有効成分として食物繊維（ベータン）およびコレステラルアミンの組合せの服用を示すものである。

部 分	ゲリバリ-システム <sup>®</sup> -直量%	
	L	M
コレステラルアミン樹脂	15.0	20.0
ベータン	5.0	10.0
レシチン	2.5	3.5
アラクトース	40.0	35.0
ソルビトール	7.0	—
マンニトール	5.0	0.0
水	16.0	18.0
ゼラチン	2.5	3.0
グリセリン	5.3	6.16
アレーパー	1.7	1.7

\* 20グラムの粉末小片に添づく。

上記した本発明は種々に変改できることが明らかである。このような変改は本発明の精神と範囲を外れるものではなく、全てそのような変改は請求範囲に包含される。

## 第2頁の続き

®Int.Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 47/36  
47/44

識別記号

L  
D

庁内整理番号

7624-4C  
7624-4C

⑧発 明 者

ジェイムズ・ジェイ・  
シヨー

アメリカ合衆国ニュージャージー州 (07960) モリスタウン、パレービューストリート 34